

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 8 月 29 日 (29.08.2002)

PCT

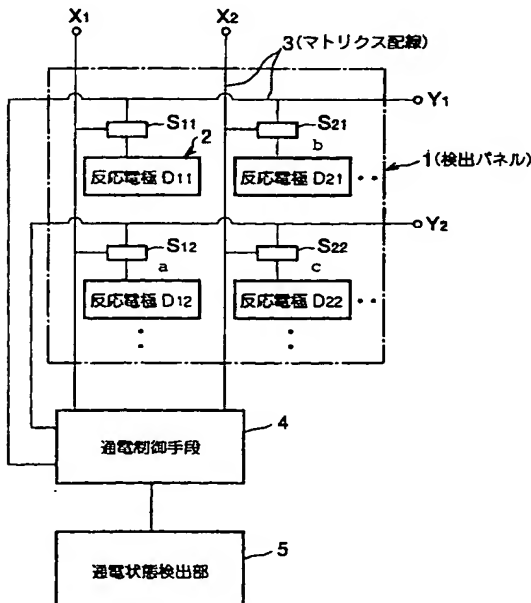
(10) 国際公開番号
WO 02/066969 A1

- (51) 国際特許分類: G01N 27/327 (72) 発明者; および
(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01248 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 塚田 章
(22) 国際出願日: 2002 年 2 月 14 日 (14.02.2002) (TSUKADA, Akira) [JP/JP]; 〒411-0932 静岡県 駿東
(25) 国際出願の言語: 日本語 郡長泉町 南一色字上山地 600 番 1 協和メデッ
(26) 国際公開の言語: 日本語 クス株式会社 協和メデックス富士工場内 Shizuoka
(30) 優先権データ: 特願2001-42032 2001 年 2 月 19 日 (19.02.2001) JP (JP); 〒411-0932 静岡県 駿東郡長泉町 南一色字上山地 600 番 1 協
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和 和メデックス株式会社 協和メデックス研究所内
[JP/JP]; 〒104-0042 東京都 中央区 入船二丁目 1 番 Shizuoka (JP). 篠田 達也 (SHINODA, Tatsuya) [JP/JP];
1 号 Tokyo (JP). 〒411-0932 静岡県 駿東郡長泉町 南一色字上山地 600 番 1 協和メデックス株式会社 協和メデッ
(74) 代理人: 小泉 雅裕, 外(KOIZUMI, Masahiro et al.); クス研究所内 Shizuoka (JP).
〒105-0001 東京都 港区 虎ノ門 1 丁目 5 番 6 号 朝陽
ビル 2 階 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: CHARGED COMPONENT DETECTOR, ITS USING METHOD AND DETECTION PANEL

(54) 発明の名称: 荷電成分検出装置及びその使用方法並びに検出パネル



(57) Abstract: A charged component detector which can detect a charged component conveniently and quickly without complicating the structure, and its using method and a detection panel. The charged component detector comprises a detection panel (1) having a plurality of reaction electrodes (2), arranged in matrix, being bonded with reaction charged components reacting specifically on an objective charged component to be detected, and matrix wiring (3) intersecting respective reaction electrodes (2), arranged in matrix, of the detection panel (1) correspondingly, and means (4) for controlling conduction of respective reaction electrodes (2) selectively through the matrix wiring (3). Furthermore, the conduction control means (4) is provided with a section (5) for detecting conduction state of the reaction electrode (2) in order to detect reaction state of the reaction electrode (2). An objective charged component reacting specifically with the reaction charged component bonded to a specific reaction electrode (2) is caused to react by applying a voltage selectively to the specific reaction electrode (2). The detection panel (1) itself constituting the charged component detector is an object to be detected.

- 1... (DETECTION PANEL)
2... REACTION ELECTRODE D₁₁
a... REACTION ELECTRODE D₁₂
b... REACTION ELECTRODE D₂₁
c... REACTION ELECTRODE D₂₂
3... (MATRIX WIRING)
4... CONDUCTION CONTROL MEANS
5... CONDUCTION STATE DETECTING SECTION

[続葉有]



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、装置構成を複雑にすることなく、荷電成分検出を簡便且つ迅速に行うことが可能な荷電成分検出装置及びその使用方法並びに検出パネルを提供する。検出対象荷電成分と特異的に反応する反应用荷電成分が固着せしめられる反応電極2をマトリクス状に複数配列した検出パネル1と、この検出パネル1のマトリクス状の各反応電極2に対応して交差するマトリクス配線3を有し、このマトリクス配線3を介して各反応電極2に選択的に通電可能な通電制御手段4とを備える。更に、反応電極2での反応状態を検出するには、通電制御手段4に、反応電極2での通電状態を検出する通電状態検出部5を具備させる。また、特定の反応電極2に電圧を選択的に印加することで、特定の反応電極2に固着された反应用荷電成分と特異的に反応する検出対象荷電成分を反応させる。更に、荷電成分検出装置を構成する検出パネル1自体をも対象とする。

明 細 書

荷電成分検出装置及びその使用方法並びに検出パネル

技術分野

本発明は、DNAや遺伝子等の荷電成分を検出する荷電成分検出装置に係り、特に、検出対象荷電成分と特異的に反応する反应用荷電成分を利用する方式の荷電成分検出装置及びこれの使用方法並びに検出パネルに関する。

背景技術

一般に、細菌やウィルスの遺伝子塩基配列は、人間の遺伝子配列と比べるとかなり異なっているため、それらに特有の塩基配列を目安に、人に感染している細菌やウィルスの特異的に検出することは可能である。

このような遺伝子変化を検出する手法としては、例えばDNAプローブ法と呼ばれる手法がある。

これは、検出しようとする遺伝子の塩基配列に対して相補的な配列を持つ短い遺伝子（DNAプローブ）を用い、予め蛍光物質などで目印を付けておくことで、目的とする遺伝子と反応した時に、その有無を把握するものである。

また、DNAプローブ法を利用して検出対象遺伝子を定量的に検出する遺伝子センサ（DNA検出装置）も既に提案されている（例えば特許第2573443号）。

これは、検出対象遺伝子と特異的に反応するDNAプローブを電極上に

固定化し、この電極を検体遺伝子が入っている液に漬け、電極上で遺伝子同士の反応による遺伝子ハイブリッドを形成した後、電極上で形成された遺伝子ハイブリッドに電気化学的に活性なDNAバイнда（インタカレータ）を作用させ、その物質から得られる電気信号を指標に検出対象遺伝子を検出するようにしたものである。

しかしながら、上述した遺伝子センサは、例えば特開平10-146183号公報に示されるように、DNAプローブが固着せしめられる個別電極を設け、この個別電極上で遺伝子反応を生じさせる構造になっているため、一つの検体に対して一つの遺伝子のみを検出対象にすることしか想定されていない。

このため、複数検体に対して複数の遺伝子を検出対象とするような場合に、少なくとも検体数×検出対象遺伝子数の分の遺伝子センサを必要とし、夫々の遺伝子センサを用いて個々の遺伝子検出を行うことになるため、必然的に遺伝子検出を簡便且つ迅速に行うことはできない。

このような技術的課題を解決する手法として、一つの検出パネル上に複数の電極を設け、各電極を個別配線することで各電極上における個別の遺伝子反応を可能とするものが考えられる。

ところが、このタイプにあっては、各電極を個別配線する構造を採用するため、少なくとも電極数分に対応して異なる通電制御を行わなければならない、電極数を増加させるような要請下においては、必然的に通電制御が複雑化してしまうという技術的課題が生じてしまう。

尚、このような技術的課題は、遺伝子検出に限らず、一般的なDNA検出は勿論のこと広くDNAなどの荷電成分検出において同様に生ずるものである。

本発明は、以上の技術的課題を解決するためになされたものであって、装置構成を複雑にすることなく、荷電成分検出を簡便且つ迅速に行うことが可能な荷電成分検出装置及びその使用方法並びに検出パネルを提供する。

発明の開示

すなわち、本発明は、図 1 に示すように、検出対象荷電成分と特異的に反応する反应用荷電成分が固着せしめられる反応電極 2 をマトリクス状に複数配列した検出パネル 1 と、この検出パネル 1 のマトリクス状の各反応電極 2 に対応して交差するマトリクス配線 3 を有し、このマトリクス配線 3 を介して各反応電極 2 に選択的に通電可能な通電制御手段 4 とを備えたことを特徴とする荷電成分検出装置である。

このような技術的手段において、「荷電成分」には遺伝子などの DNA は勿論のこと、これ以外のものをも含む趣旨である。

また、検出パネル 1 はマトリクス状の反応電極 2 を具備するものであれば、基板数などは特に問わず、2 枚基板、1 枚基板あるいは更に多数枚基板を積層したものでよい。

ここで、反応電極 2 をマトリクス状に複数配列するとは、複数の反応電極 2（例えば 4 個：D11～D22）を図 1 に示すように、列方向に 2 列、行方向に 2 行配列することを意味する。

更に、通電制御手段 4 はマトリクス配線 3 を介して反応電極 2 を選択的に通電可能とするものであればよいが、ここでいうマトリクス配線 3 とは、各反応電極 2 に対応して交差して結線される配線を意味し、例えば 2 × 2 マトリクス構造（縦 2 横 2）の反応電極 2（D11～D22）に対して結線さ

れる列方向配線 X (X1, X2) と、これに交差する行方向配線 Y (Y1, Y2) とを指す。

また、検出パネル 1 の代表的態様としては、例えば以下のような 2 枚基板構成が挙げられる。

この場合、検出パネル 1 としては、検出対象荷電成分と特異的に反応する反应用荷電成分が固着せしめられる反応電極 2 をマトリクス状に複数配列した第 1 の基板と、この第 1 の基板と相対して、そのマトリクス的に選択された反応電極 2 との間に電圧を印加するための電極を有する第 2 の基板とを具備させるようにすればよい。

更に、この 2 枚基板構成において、検出パネル 1 で電圧印加をより柔軟に行えるようにするには、第 2 の基板が、第 1 の基板のマトリクス状に配列された各反応電極 2 に対応して配列される複数の電極を有するものであることが好ましい。

すなわち、第 2 の基板は通電用の一枚電極でもよいが、この態様では第 1 の基板側で反応電極 2 を特定の一つに選択する方式を採用せざるを得ない。これに対し、第 2 の基板に個々の電極を設けるようにすれば、他の反応電極 2 への好ましくない電圧印加を極小にしたり、第 1 の基板で X 列電極を選択し、第 2 の基板で Y 列電極を選択する等、電極の選択方式の自由度が広がる。

更にまた、検出パネル 1 の反応電極 2 の構造としては適宜選択して差し支えないが、その代表的態様としては、検出対象荷電成分と特異的に反応する反应用荷電成分が固着せしめられる反応電極 2 は、反应用荷電成分の固着層を備えていればよく、必要に応じて絶縁膜を介して反应用荷電成分の固着層を備えるものが挙げられる。

そして、反応電極 2 への反应用荷電成分の固着方法としては、各反応電極 2 への選択的な通電制御が可能であるため、例えば検出パネル 1 の特定の反応電極 2 に電圧を印加することで当該特定の反応電極 2 に所定の反应用荷電成分を固着させる電圧印加方式が挙げられるが、従前から採用されている方法を適用できることは勿論である。

ここで、従前から採用されている方法としては、オンチップ合成法（基板上で反应用荷電成分として例えば DNA を合成していく方法で、フォトリソグラフィ技術を利用する方法やアミダイドを用いる方法などがある）や、スポッティング法（基板上に反应用荷電成分として例えば DNA を打ち込んでいく方法）などがある。

また、通電制御手段 4 の代表的態様としては、マトリクス状に複数配列された反応電極 2 とマトリクス配線 3 との間に夫々スイッチ素子 S（具体的には S 11～S 22）を介在させ、各スイッチ素子 S を選択的にオンオフさせることで特定の反応電極 2 に所定の電圧を印加するようにすればよい。

そして、反応電極 2 での反応状態を検出するには、通電制御手段 4 に、反応電極 2 での通電状態を検出する通電状態検出部 5 を具備させるようにすればよい。

次に、本発明に係る荷電成分検出装置の使用方法について説明する。

例えば複数検体に対して同一の荷電成分を検出する際における荷電成分検出装置の代表的な使用方法としては、検出パネル 1 の必要数の反応電極 2 に所定の反应用荷電成分を固着させ、しかる後に、各検体に対応させた特定の反応電極 2 に所定の電圧を順次印加した状態で反应用荷電成分と特異的に反応する検出対象荷電成分を順次反応させるようにすればよい。

また、同一検体に対して複数の荷電成分を検出する際における荷電成分

検出装置の代表的な使用方法としては、検出パネル 1 の特定の反応電極 2 毎に異なる反应用荷電成分を順次固着させ、しかる後に、各反応電極 2 に所定の電圧を印加した状態で各反应用荷電成分と特異的に反応する検出対象荷電成分を順次反応させるようにすればよい。

更に、複数検体に対する複数の荷電成分を検出する際における荷電成分検出装置の代表的な使用方法としては、検出パネル 1 の特定の反応電極 2 毎に異なる反应用荷電成分を順次固着させ、しかる後に、各検体に対応する反応電極 2 に所定の電圧を印加した状態で当該反応電極上で反应用荷電成分と特異的に反応する検出対象荷電成分を順次反応させるようにすればよい。

また、本発明は、荷電成分検出装置及びその使用方法以外に、荷電成分検出装置を構成する検出パネル 1 自体をも対象とする。

この場合、本発明は、検査項目に対応する数の反应用荷電成分を反応電極 2 の所定のアドレスに割り付け固着するようにしたことを特徴とする検出パネル 1 である。

この態様によれば、検査項目の予め決まった検査において、検出パネル 1 の定型化を図ることが可能になる。

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明に係る荷電成分検出装置の概要を示す説明図である。図 2 (a) は、実施の形態 1 に係る DNA 検出装置の全体構成を示す説明図、(b) は、検出パネルの概要構成を示す分解斜視図、(c) は、検出パネルの間隙部への液体充填法の一例を示す説明図である。図 3 (a) は、実

施の形態 1 に係る DNA 検出装置で用いられる検出パネルの上面基板の構成例を示す説明図、(b) は、同検出パネルの下面基板の構成例を示す説明図である。図 4 は、実施の形態 1 で用いられる検出パネルの断面説明図である。図 5 は、実施の形態 1 で用いられる検出パネルに対する通電制御回路の構成例を示す説明図である。図 6 は、実施の形態 1 で用いられる DNA 検出装置の検出パネルへの DNA プローブ固着法を示す説明図である。図 7 は、実施の形態 1 で用いられる DNA 検出装置の使用例を示す説明図である。図 8 は、実施の形態 1 で用いられる電流検出回路の出力例を示す説明図である。図 9 (a) は、実施の形態 2 に係る DNA 検出装置で用いられる検出パネルの上面基板の構成例を示す説明図、(b) は、同検出パネルの下面基板の構成例を示す説明図である。図 10 は、実施の形態 2 で用いられる検出パネルの断面説明図である。図 11 は、実施の形態 2 で用いられる検出パネルに対する通電制御回路の構成例を示す説明図である。図 12 (a) は、実施の形態 3 に係る DNA 検出装置の概要を示す説明図、(b) は、検出パネルの概要構成を示す分解斜視図、(c) は、検出パネルの間隙部への液体充填法の一例を示す説明図である。図 13 は、実施の形態 4 に係る DNA 検出装置の概要を示す説明図である。図 14 (a) は、実施の形態 5 に係る DNA 検出装置の概要を示す説明図、(b) は、(a) を B 方向から見た矢視図である。

発明を実施するための最良の形態

実施の形態 1

図 2 (a) は本発明が適用された DNA 検出装置の実施の形態 1 の概要

を示す説明図である。

同図において、DNA検出装置は、検体及び反応液を入れるために上面が開口したボックス状のウエル10（図2（a）中仮想線で示す）を有し、このウエル10の底壁部分にDNA検出用の検出パネル20を配設すると共に、この検出パネル20が通電制御せしめられる通電制御回路30を設けるようにしたものである。

本実施の形態において、検出パネル20は、図2（b）に示すように、上面パネル基板21と下面パネル基板22とをスペーサ23を介して内部に間隙部が形成されるように離間配置したものである。

そして、本例では、上面パネル基板21には複数（本例では2つ）の連通孔215が例えば対角位置に開設されており、ウエル10に入れられるべき液体（検体や試料など）が連通孔215を介して検出パネル20の上面パネル基板21、22の間隙部に充填されるようになっている。

具体的な充填法としては、例えば図2（c）に示すように、上面パネル基板21の一方の連通孔215aから液体を注入し、他方の連通孔215bをエア抜きとして使用しエアを吐出させるようにすればよく、この場合、毛細管現象により検出パネル20の間隙部に液体が充填される。

ここで、上面パネル基板21は、特に図3（a）及び図4に示すように、絶縁性の矩形状ベース基材210上に反応電極211を例えば縦2横2のマトリクス状に複数配列し、各反応電極211（具体的にはD11～D22）に対応して列方向（縦方向）に延びる列方向配線X（X1，X2）を配設すると共に、各反応電極211に対応し且つ各列方向配線Xに交差して行方向（横方向）に延びる行方向配線Y（Y1，Y2）を配設し、各反応電極211（D11～D22）と各配線X，Yとの間にスイッチ素子212（具体的

にはS11～S22)を介在させたものである。

本例では、スイッチ素子212としてはTFT (Thin Film Transistor) が用いられ、各反応電極211 (D11～D22) に対応した列方向配線X (X1, X2) が夫々のTFTのゲート電極に、行方向配線Y (Y1, Y2) が夫々のTFTのソース電極に接続される一方、各反応電極211 (D11～D22) がTFTのドレイン電極に接続されている。

そして、上面パネル基板21は、ベース基材210上の各反応電極211及び各配線(X, Y)の全域を絶縁膜213にて被覆し、各反応電極211に対応した絶縁膜213上にDNA固着層214を備えている。

本例では、DNA固着層214としてはポリ酢酸ビニル樹脂やその他の樹脂フィルムなどが用いられる。

尚、本例では、各反応電極211及び各配線(X, Y)の全域を絶縁膜213にて被覆するようにしているが、絶縁膜213は用途に応じて設けられるものであり、例えば反応電極211に直接DNA固着層214を設けるようにしてもよい。

また、下面パネル基板22は、特に図3(b)及び図4に示すように、絶縁性の矩形状ベース基材220上にベース基材220よりやや小さい矩形状の対向電極221を配設し、この対向電極221に通電用配線Zを接続してなるものである。尚、ベース基材220上の対向電極221全域は用途に応じて絶縁膜222にて被覆されることがある。

更に、検出パネル20に対する通電制御回路30は例えば図5に示すように構成される。

同図において、列方向配線X (X・リード) はX・アドレスドライバ301からの駆動信号によってオンオフされると共に、行方向配線Y (Y・

リード)はY・アドレスドライバ302からの駆動信号によってオンオフされ、更に、対向電極221は対向電極ドライバ303からの駆動信号によってオンオフされるようになっている。

また、行方向配線Y(Y・リード)にはY・アドレスドライバ302からの駆動信号に応じてオンオフするアナログスイッチ304, 305が夫々設けられており、各アナログスイッチ304, 305と直列に電流検出回路306が接続されている。

特に、本実施の形態では、電流検出回路306に検出期間信号に応じてオン動作するアナログスイッチ307が設けられ、電流検出回路306からの検出電流のうち適切な部分がアナログスイッチ307にて切り出され、検出出力として取り出されるようになっている。

次に、本実施の形態に係るDNA検出装置の検出パネルに対しDNAプローブを固着させる方法について説明する。

本実施の形態では、検出パネル20は選択的に通電可能な4つの反応電極211(D11~D22)を有しているため、例えば各反応電極211毎に印加電圧を選択的に印加することで各反応電極211(D11~D22)毎に異なるDNAプローブを固着することが可能である。

今、検出パネル20の4つの反応電極211(D11~D22)に異なるDNAプローブを固着させる方法について述べると、図6に示すように、先ず配線X, Yの対応するアドレス(X1, Y1)をアクティブにすることで反応電極211(D11)に正電圧を印加し、この状態で、第1のDNAプローブPD1を含む試料を検出パネル20の間隙部に充填させ、反応電極211(D11)と対向電極221との間の電界に基づいて反応電極211(D11)にのみ第1のDNAプローブPD1を共有結合させる。

次いで、検出パネル 20 の間隙部に充填した試料を除去洗浄した後、配線 X, Y の対応するアドレス (X1, Y2) をアクティブにすることで反応電極 211 (D12) に正電圧を印加し、この状態で、第 2 の DNA プローブ PD2 を含む試料を検出パネル 20 の間隙部に充填させ、反応電極 211 (D12) と対向電極 221 との間の電界に基づいて反応電極 211 (D12) にのみ第 2 の DNA プローブ PD2 を共有結合させる。

更に、検出パネル 20 の間隙部に充填した試料を除去洗浄した後、配線 X, Y の対応するアドレス (X2, Y1) をアクティブにすることで反応電極 211 (D21) に正電圧を印加し、この状態で、第 3 の DNA プローブ PD3 を含む試料を検出パネル 20 の間隙部に充填させ、反応電極 211 (D21) と対向電極 221 との間の電界に基づいて反応電極 211 (D21) にのみ第 3 の DNA プローブ PD3 を共有結合させる。

最後に、検出パネル 20 の間隙部に充填した試料を除去洗浄した後、配線 X, Y の対応するアドレス (X2, Y2) をアクティブにすることで反応電極 211 (D22) に正電圧を印加し、この状態で、第 4 の DNA プローブ PD4 を含む試料を検出パネル 20 の間隙部に充填させ、反応電極 211 (D22) と対向電極 221 との間の電界に基づいて反応電極 211 (D22) にのみ第 4 の DNA プローブ PD4 を共有結合させ、しかる後、検出パネル 20 の間隙部に充填した試料を除去洗浄する。

ここで、DNA プローブ PD1 ~ PD4 としては、HIV (Human immunodeficiency virus)、HCV (Hepatitis C virus)、HBs-Ab (Hepatitis B surface-antibody)、HBs-Ag (Hepatitis B surface-antigen) などから、検査目的に応じて適宜選定される。

また、各反応電極 211 (D11 ~ D22) 毎に対応する DNA プローブ P

D (PD1～PD4) を確実に固着させるには、固着予定外の反応電極 211 全てに積極的に負電圧を印加することで、固着予定の DNA プローブ PD が固着予定外の反応電極 211 から電氣的に反発されるようにすることが好ましい。

本実施の形態に係る DNA 検出装置のこのような性能は、後述する実施例 1 にて裏付けられる。

尚、本実施の形態において、検出パネル 20 への DNA プローブの固着法について従前の手法（オンチップ合成法、スポッティング法）を用いてもよいことは勿論である。

次に、本実施の形態に係る DNA 検出装置による使用方法について説明する。

今、4つの反応電極 211 (D11～D22) に4種類の異なる DNA プローブ PD (PD1～PD4) を固着させた DNA 検出装置にて検体 DNA 中に該当する DNA が存在するか否かを検出する過程について説明する。

図7において、まず、検出パネル20の全ての反応電極211 (D11～D22) に対応するアドレス (X1, Y1), (X1, Y2), (X2, Y1), (X2, Y2) をアクティブにすることで、全ての反応電極211 (D11～D22) に正電圧を印加し、この状態で、ウェル10中に検体及び反応液（ハイブリダイゼーション反応を促進させる液）とを入れ、検出パネル20の間隙部に前記液を充填させる。

この後、所定の温度条件にて所定時間、DNA プローブと検体内のターゲットDNAとの間でハイブリダイゼーション反応を行わせる。

しかる後、洗浄装置40にてウェル10内の検体及び反応液を除去洗浄した後、ウェル10内にインタカレータ及び電子供与体の溶液を入れ、検

出パネル 20 の間隙部に充填させる。

このとき、ハイブリダイゼーション反応が生じている反応電極 211 (D11~D22) では、電子がドレイン電極に誘導される。

この後、再び洗浄装置 40 にてウエル 10 内の溶液を除去洗浄し、しかる後、各反応電極 211 (D11~D22) に対応する配線 X, Y のアドレス (X1, Y1), (X1, Y2), (X2, Y1), (X2, Y2) を順次アクティブにし、各反応電極 211 (D11~D22) でのハイブリダイゼーション反応の程度に応じて電流検出回路 306 による電流検出が行われる。

ここで、電流検出回路 306 の検出電流には、図 8 に示すように、配線容量や溶液中の不要イオンなどによる目的の反応に関与しない電流が含まれているため、本実施の形態では、検出期間信号に応じてオン動作するアナログスイッチ 307 にて不要な検出期間を排除し、ハイブリダイゼーション反応に関与した電流変化のみが取り出されるようになっている。

このとき、各反応電極 211 (D11~D22) への印加電圧を切り換えることで各反応電極 211 (D11~D22) 毎の電流変化を検出することが可能になるため、どの反応電極 211 (D11~D22) 部分でハイブリダイゼーション反応が起こっているかを把握することが可能になり、この結果から、検体中のターゲット DNA を判別することができる。

実施の形態 2

図 9 ~ 図 11 は実施の形態 2 に係る DNA 検出装置の検出パネル及び検出パネルへの通電制御回路を示す説明図である。

本実施の形態に係る検出パネル 20 の基本的構成は、実施の形態 1 と略同様に、上面パネル基板 21 と下面パネル基板 22 とをスペーサ 23 を介して内部に間隙部が形成されるように離間配置したものであるが、下面パ

ネル基板 2 2 の構成が実施の形態 1 と異なる。尚、実施の形態 1 と同様な構成要素については、実施の形態 1 と同様な符号を付してここではその詳細な説明を省略する。

すなわち、本実施の形態において、検出パネル 2 0 が実施の形態 1 と同様な上面パネル基板 2 1（例えば 2×2 のマトリクス状の反応電極 2 1 1（D 11～D 22）を具備）を有しているとすれば、本実施の形態で用いられる下面パネル基板 2 2 は、絶縁性の矩形状ベース基材 2 2 0 上のうち、上面パネル基板 2 1 の反応電極 2 1 1（例えば D 11～D 22）に対向する部位に個別の対向電極 2 2 5（例えば B 11～B 22）を複数配列し、各対向電極 2 2 5（具体的には B 11～B 22）に対応して列方向（縦方向）に延びる列方向配線 X'（X 1'，X 2'）を配設すると共に、各対向電極 2 2 5 に対応し且つ各列方向配線 X' に交差して行方向（横方向）に延びる行方向配線 Y'（Y 1'，Y 2'）を配設し、各対向電極 2 2 5（B 11～B 22）と各配線 X'，Y' との間にスイッチ素子 2 2 6（具体的には K 11～K 22）を介在させたものである。

本例では、スイッチ素子 2 2 6 としては T F T（Thin Film Transistor）が用いられ、各対向電極 2 2 5（B 11～B 22）に対応した列方向配線 X'（X 1'，X 2'）が夫々の T F T のゲート電極に、行方向配線 Y'（Y 1'，Y 2'）が夫々の T F T のソース電極に接続される一方、各対向電極 2 2 5（B 11～B 22）が T F T のドレイン電極に接続されている。

そして、下面パネル基板 2 2 は、ベース基材 2 2 0 上の各対向電極 2 2 5 及び各配線（X'，Y'）の全域若しくは一部を必要に応じて絶縁膜 2 2 7 にて被覆している。

尚、本実施の形態では、下面パネル基板 2 2 は、上面パネル基板 2 1 を

そのまま援用するようにしているため、対向電極 225 に対応する部分には上面パネル基板 21 と同様な DNA 固着層 228 が設けられている。

更に、検出パネル 20 に対する通電制御回路 30 は例えば図 11 に示すように構成される。尚、実施の形態 1 と同様な構成要素については実施の形態 1 と同様な符号を付してここではその詳細な説明を省略する。

同図において、上面パネル基板 21 についての通電制御回路 30 は実施の形態 1 と同様であるが、下面パネル基板 22 についての通電制御回路 30 は、実施の形態 1 と異なり、X'・アドレスドライバ 311 からの駆動信号によって列方向配線 X' (X'・リード) をオンオフし、Y'・アドレスドライバ 312 からの駆動信号によって行方向配線 Y' (Y'・リード) をオンオフし、更に、行方向配線 Y' (Y'・リード) には Y'・アドレスドライバ 312 からの駆動信号に応じてオンオフするアナログスイッチ 314, 315 を夫々設け、各アナログスイッチ 314, 315 と直列に対向電極ドライバ 303 を接続したものである。

本実施の形態によれば、検出パネル 20 の下面パネル基板 22 には各反応電極 211 (D11~D22) に対応する個別の対向電極 225 (K11~K22) が設けられ、しかも、各対向電極 225 (K11~K22) 毎に通電可能に制御することができるため、上面パネル基板 21 側で反応電極 211

(D11~D22) を個別選択し、このとき、下面パネル基板 22 側の対向電極 225 全体を通電するように制御すれば、実施の形態 1 と略同様に作用するが、これに限られるものではなく、反応電極 211 のみならず、対向電極 225 をも個別選択するようにすれば、反応電極 211 と対向電極 225 との間に誤って電圧が印加されることは極めて少なくなり、その分、反応電極 211 の選択動作がより確実に実現される。

実施の形態 3

図 1 2 (a) は本発明が適用された D N A 検出装置の実施の形態 3 を示す。

同図において、D N A 検出装置の基本的構成は、実施の形態 1 と同様にウエル 1 0 の底壁部分に検出パネル 2 0 を配設したものであるが、検出パネル 2 0 の構成が実施の形態 1 と異なる。

すなわち、本実施の形態において、検出パネル 2 0 は、図 1 2 (a) (b) に示すように、ウエル 1 0 の底壁内面の面積より僅かに小さい矩形状板材であり、上面パネル基板 2 1 と下面パネル基板 2 2 とをスペーサ 2 3 を介して内部に間隙部が形成されるように離間配置し、実施の形態 1 における上面パネル基板 2 1 に連通孔 2 1 5 (図 2 参照) を開設することに代えてスペーサ 2 3 の一部 (例えば対向した 2 箇所など) に複数の切欠開口 2 3 1 (具体的には 2 3 1 a, 2 3 1 b : 図 1 2 (c) 参照) を設けたものである。

従って、本実施の形態によれば、図 1 2 (c) に示すように、検出パネル 2 0 の間隙部に検体などの液体を充填させる場合には、例えばウエル 1 0 内においてスペーサ 2 3 の一方の切欠開口 2 3 1 a から検体などの液体を注入し、スペーサ 2 3 の他方の切欠開口 2 3 1 b をエア抜きとしてエアを吐出させるようにすればよく、この場合、毛細管現象により検出パネル 2 0 の間隙部に液体が充填される。

実施の形態 4

図 1 3 は本発明が適用された D N A 検出装置の実施の形態 4 を示す。

本実施の形態に係る D N A 検出装置は、複数検体に対して複数のターゲット D N A を検出する際に有効な態様を示す。

同図において、DNA検出装置は、縦横複数、例えば 8×12 のウエル10をマトリクス状に接合配列したマルチプレート100とし、各ウエル10の底壁部分に例えば実施の形態1で示す検出パネル20を配設し、各検出パネル20に対して通電制御可能な通電制御回路30を設けたものである。

本実施の形態によれば、マルチプレート100の各ウエル10に対し複数の検体を入れ、夫々のウエル10の検出パネル20で各検体毎に複数のターゲットDNAの有無を検出することが可能になる。

実施の形態5

図14(a)(b)は本発明が適用されたDNA検出装置の実施の形態5を示す。

本実施の形態に係るDNA検出装置は、複数検体に対して同一のターゲットDNAを検出する際に有効な態様を示す。

同図において、DNA検出装置は、一つのウエル10内を仕切材110で複数領域、例えば9箇所仕切ると共に、このウエル10の底壁部分全域に検出パネル20を配設したものである。

本例において、検出パネル20は、図14(b)に示すように、パネル基板200上に例えば縦3横3のマトリクス状の反応電極201(D11~D33)を配設し、各反応電極201に対応して列方向に延びる列方向配線X(X1, X2, X3)を配設すると共に、これに交差して行方向に延びる行方向配線Y(Y1, Y2, Y3)を配設し、更に、各配線(X, Y)と反応電極201との間には夫々TFTなどからなるスイッチ素子202(S11~S33)を介在させ、図示外の通電制御回路に接続したものである。尚、反応電極201及び配線(X, Y)は図示外の絶縁膜にて被覆され、反応電

極 2 0 1 に対応した部位に図示外の DNA 固着層が設けられ、所定の DNA プローブが固着されている。

特に、本例では、検出パネル 2 0 の各反応電極 2 0 1 (D11~D33) は、ウエル 1 0 の仕切材 1 1 0 で仕切られた区画領域 1 0 1 ~ 1 0 9 に対応して配置されており、各区画領域 1 0 1 ~ 1 0 9 の底壁部分には夫々所定の DNA プローブが固着された DNA 固着層が露呈配置されている。

本実施の形態に係る DNA 検出装置によれば、ウエル 1 0 の各区画領域 1 0 1 ~ 1 0 9 に夫々異なる検体を入れてハイブリダイゼーション反応を生じさせた後、各反応電極 2 0 1 (D11~D33) に順次電圧を印加することで、各反応電極 2 0 1 部分での電流検出を行い、どの区画領域 1 0 1 ~ 1 0 9 の検体にハイブリダイゼーション反応が見られるかを把握することで、所定のターゲット DNA の有無を検出することができる。

実施例 1

実施の形態 1 に係る DNA 検出装置を用い、上面パネル基板 2 1 の各反応電極 2 1 1 (本例では縦 2 横 2 の 4 面の反応電極 D11~D22 を具備) へ DNA プローブを固着する実験を行ったところ、以下のように任意の反応電極 2 1 1 (D11~D22) へ所望の DNA プローブを固着することが確認された。

そして、本実施例では、以下の DNA プローブを合成した。

DNA プローブ a 配列 (配列番号 1) : 5' - G A C G G A A C A G C
T T T G A G G T G C

DNA プローブ b 配列 (配列番号 2) : 5' - T G A C G G A G G T T
G T G A G G C

DNA プローブ a、b は 5' 末端にスパーサーを介してアミノ基を有す

る。上面パネル基板 21 の DNA 固着層はポリ酢酸ビニル樹脂よりなるフィルムであり、表面にカルボキシル基を有する。

〔人工的配列の情報<223>〕：合成 DNA

本実施例において、配線 X, Y のアドレス (X1, Y1) を選択することで反応電極 211 (D11) のみ 0.5 ~ 2 V の範囲で正電圧を印加した。その他の反応電極 211 は負電圧に印加した。そして、検出パネル 20 の間隙部 (上面パネル基板 21 と下面パネル基板 22 とに挟まれた間隙部) に 0.1 mmol/L の DNA プローブ a と 5 mmol/L の水溶性カルバジイミドを含むボロン酸緩衝液 (50 mmol/L, pH 8.0) を満たした。この状態で 37℃ に加温し、10 分間静置した。この反応によって、DNA プローブ a は反応電極 D11 のみに共有結合した。

この後、反応電極 D11 を含むすべての反応電極 211 を負電位としてボロン酸緩衝液 (50 mmol/L, pH 8.0) で検出パネル 20 の間隙部を洗浄し、反応電極 D11 に共有結合できなかった DNA プローブ a を洗い出した。

次いで、配線 X, Y のアドレス (X2, Y1) を選択して反応電極 D12 のみ 0.5 ~ 2 V の範囲で正電圧を印加した。その他の反応電極 211 は負電圧に印加した。検出パネル 20 の間隙部に 0.1 mmol/L の DNA プローブ b と 5 mmol/L の水溶性カルバジイミドを含むボロン酸緩衝液を満たした。この状態で 37℃ に加温し、10 分間静置した。この反応によって、DNA プローブ b は反応電極 D12 のみに共有結合した。

この後、全ての反応電極 211 を負電位としてボロン酸緩衝液で検出パネル 20 の間隙部を洗浄し、反応電極 D12 に共有結合できなかった DNA プローブ b を洗い出した。

本実験においては、反応電極D 21およびD 22にはDNAプローブを結合しなかったが、この操作を繰り返すことによって、好みのDNAプローブを好みの異なる反応電極2 1 1に結合することができる。

実施例 2

実施例 1 により作成されたDNA検出装置を用いて、複数の検体DNAのハイブリダイゼーション反応の有無について実験した。

検体DNA 1の配列（配列番号 3）：5′—GCACCTCAAAGC
TGTTCCGTC

検体DNA 2の配列（配列番号 4）：5′—GCCTCACAACT
CCGTC A

検体DNA 3の配列（配列番号 5）：5′—GCACAGAGGAAG
AG AATCTCC

検体DNA 1はDNAプローブ aに相補的であり、検体DNA 2はDNAプローブ bに相補的である。検体DNA 3に対する相補的なプローブは検出パネル 2 0上に存在しない。

そして、次の4種類の検体DNA混合液を準備した。

混合液 1：1 μ mol/Lの検体DNA 1を含むトリス塩酸緩衝液（10 mmol/L、pH 8.0）

混合液 2：1 μ mol/Lの検体DNA 2を含むトリス塩酸緩衝液（10 mmol/L、pH 8.0）

混合液 3：1 μ mol/Lの検体DNA 1と検体DNA 2を含むトリス塩酸緩衝液（10 mmol/L、pH 8.0）

混合液 4：1 μ mol/Lの検体DNA 3を含むトリス塩酸緩衝液（10 mmol/L、pH 8.0）

〔人工的配列の情報<223>〕：合成DNA

始めに検出パネル20の全ての反応電極211(D11~D22)に正電圧を印加して、混合液1を検出パネル20の間隙部(上面パネル基板21と下面パネル基板22とに挟まれた間隙部)に満たした。50℃で10分間ハイブリダイゼーション反応を行わせた。

反応後全ての反応電極211(D11~D22)を負電位にして、トリス塩酸緩衝液(10mmol/L、pH8.0)で洗浄した。

次いで、0.1mol/Lのヘキスト33258(Molecular Probes社)溶液に交換し、暗所で5分間静置した。

トリス塩酸緩衝液(10mmol/L、pH8.0)で洗浄後、電流検出回路306にて電流信号を検出した。

検出の方法としては、上面パネル基板21の反応電極211のみを用いてヘキスト33258由来の酸化電流を測定する方法(方法1)と、反応電極211と対向電極221との間に電圧を印加してその時に流れる電流を検出する方法(方法2)が挙げられる。

最初に方法1を用い、配線X、Yのアドレス(X1、Y1)を選択して反応電極D11の電流値を計測した。アナログスイッチ307の切り換えによって観測される電流波形の適切な部分を検出した。同様にして反応電極D12、D21における電流値を夫々検出した。

尚、方法2を用い、各反応電極211(D11~D21)と対向電極221との間に夫々電圧を生じさせ、夫々の反応電極D11~D21の電流値を計測した。

そして、上記と同様にして、混合液2、3、4でハイブリダイゼーションした後の反応電極D11、D12、D21における電流値を方法1及び方法2

によって夫々検出した。

これらの電流検出結果を見ると、方法 1 及び方法 2 のいずれも以下のような同様な傾向が見られた。

すなわち、混合液 1 については、反応電極 D 11 のみでハイブリダイゼーション反応が生じており、また、混合液 2 については、反応電極 D 12 のみでハイブリダイゼーション反応が生じており、混合液 3 では、反応電極 D 11 及び D 12 でハイブリダイゼーション反応が生じていることが把握され、混合液 4 では、いずれの反応電極 D 11 ~ D 21 にもハイブリダイゼーション反応が見られなかった。

従って、本実施例では、各混合液におけるターゲット DNA を確実に把握することができた。

産業上の利用の可能性

以上説明してきたように、本発明に係る荷電成分検出装置によれば、検出パネルに反応電極をマトリクス状に複数配列し、マトリクス配線を介して各反応電極に選択的に通電可能としたので、各反応電極毎に個別配線することなく、所望の位置にある反応電極に選択的に通電し、当該反応電極部分で反应用荷電成分と検出用荷電成分とを特異的に反応させることが可能になる。このため、装置構成を複雑にすることなく、荷電成分検出を簡便且つ迅速に行うことができる。

請求の範囲

(1) 検出対象荷電成分と特異的に反応する反应用荷電成分が固着せしめられる反応電極をマトリクス状に複数配列した検出パネルと、この検出パネルのマトリクス状の各反応電極に対応して交差するマトリクス配線を有し、このマトリクス配線を介して各反応電極に選択的に通電可能な通電制御手段とを備えたことを特徴とする荷電成分検出装置。

(2) 請求項1記載の荷電成分検出装置において、

検出対象荷電成分がDNA若しくは遺伝子であることを特徴とする荷電成分検出装置。

(3) 請求項1記載の荷電成分検出装置において、

検出パネルは、検出対象荷電成分と特異的に反応する反应用荷電成分が固着せしめられる反応電極をマトリクス状に複数配列した第1の基板と、この第1の基板と相対して、そのマトリクス的に選択された反応電極との間に電圧を印加するための電極を有する第2の基板とを備えたことを特徴とする荷電成分検出装置。

(4) 請求項3記載の荷電成分検出装置において、

第2の基板は、第1の基板のマトリクス状に配列された各反応電極に対応して配列される複数の電極を有するものであることを特徴とする荷電成分検出装置。

(5) 請求項1記載の荷電成分検出装置において、

検出対象荷電成分と特異的に反応する反应用荷電成分が固着せしめられる反応電極は、反应用荷電成分の固着層を備えていることを特徴とする荷電成分検出装置。

(6) 請求項1記載の荷電成分検出装置において、

通電制御手段は、マトリクス状に複数配列された反応電極とマトリクス配線との間に夫々スイッチ素子を介在させ、各スイッチ素子を選択的にオンオフさせることで特定の反応電極に所定の電圧を印加するようにしたことを特徴とする荷電成分検出装置。

(7) 請求項1記載の荷電成分検出装置において、

通電制御手段は、反応電極での通電状態を検出する通電状態検出部を備えていることを特徴とする荷電成分検出装置。

(8) 請求項1記載の荷電成分検出装置を使用するに際し、

検出パネルの特定の反応電極に電圧を印加することで当該特定の反応電極に所定の反应用荷電成分を固着させることを特徴とする荷電成分検出装置の使用方法。

(9) 請求項1記載の荷電成分検出装置を使用し、複数検体の同一の荷電成分を検出するに際し、

検出パネルの必要数の反応電極に所定の反应用荷電成分を固着させ、

しかる後に、各検体に対応させた特定の反応電極に所定の電圧を順次印加した状態で反应用荷電成分と特異的に反応する検出対象荷電成分を順次反応させるようにすることを特徴とする荷電成分検出装置の使用方法。

(10) 請求項1記載の荷電成分検出装置を使用し、同一検体の複数の荷電成分を検出するに際し、

検出パネルの特定の反応電極毎に異なる反应用荷電成分を順次固着させ、

しかる後に、各反応電極に所定の電圧を印加した状態で各反应用荷電成分と特異的に反応する検出対象荷電成分を順次反応させるようにすることを特徴とする荷電成分検出装置の使用方法。

(11) 請求項1記載の荷電成分検出装置を使用し、複数検体の複数の荷電成分を検出するに際し、

検出パネルの特定の反応電極毎に異なる反应用荷電成分を順次固着させ、しかる後に、各検体に対応する反応電極に所定の電圧を印加した状態で当該反応電極上で反应用荷電成分と特異的に反応する検出対象荷電成分を順次反応させるようにすることを特徴とする荷電成分検出装置の使用方法。

(12) 請求項1記載の荷電成分検出装置に用いられる検出パネルであって、

検査項目に対応する数の反应用荷電成分を反応電極の所定のアドレスに割り付け固着するようにしたことを特徴とする検出パネル。

Fig.1

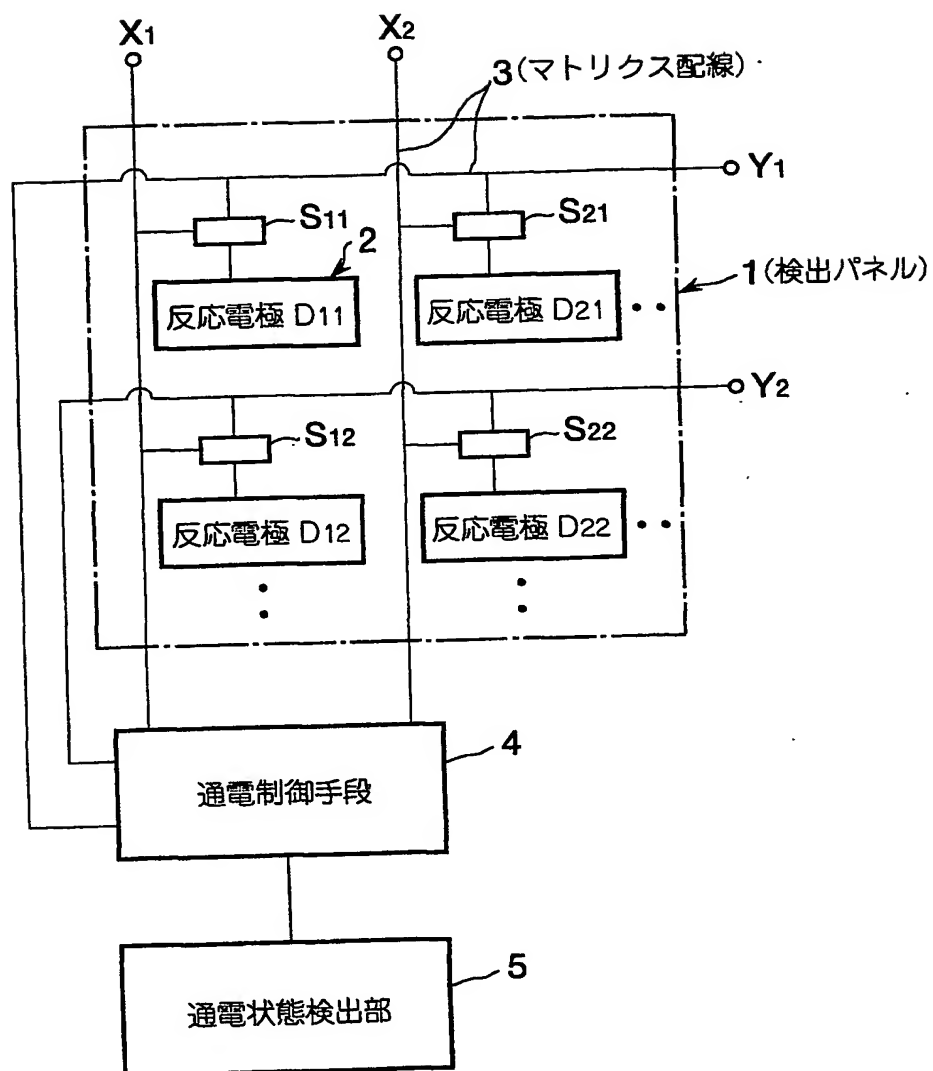


Fig.2

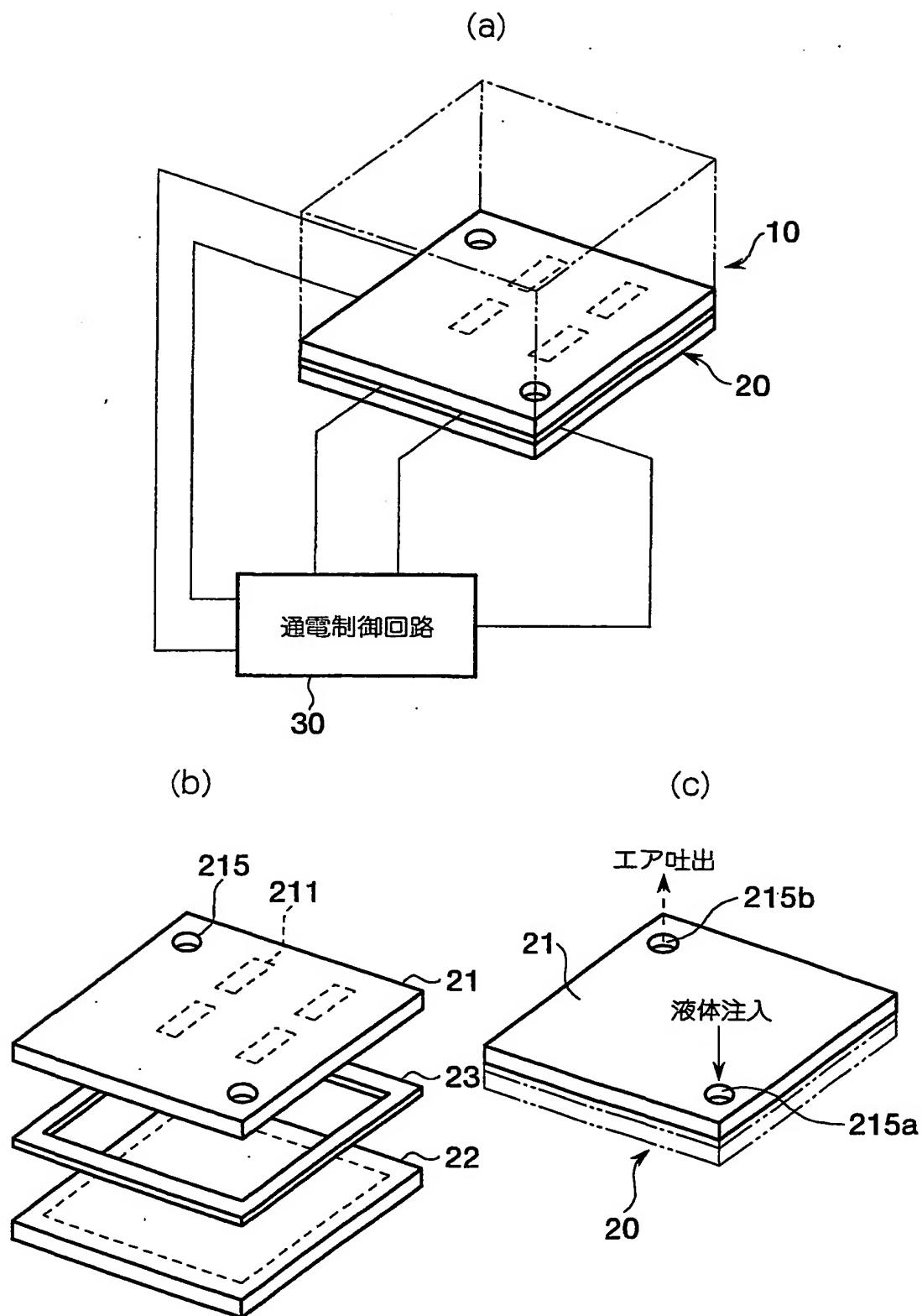


Fig.3

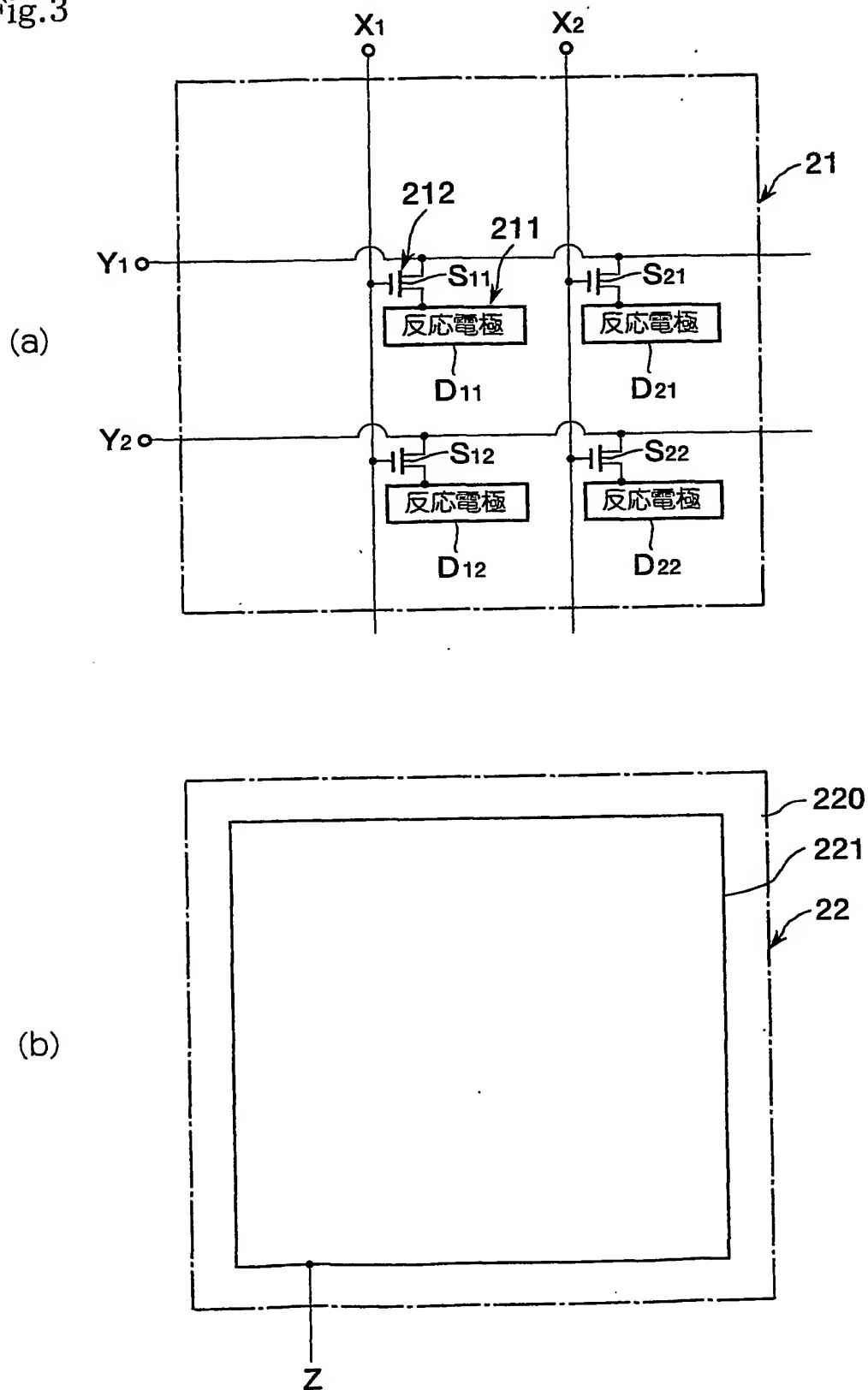


Fig.4

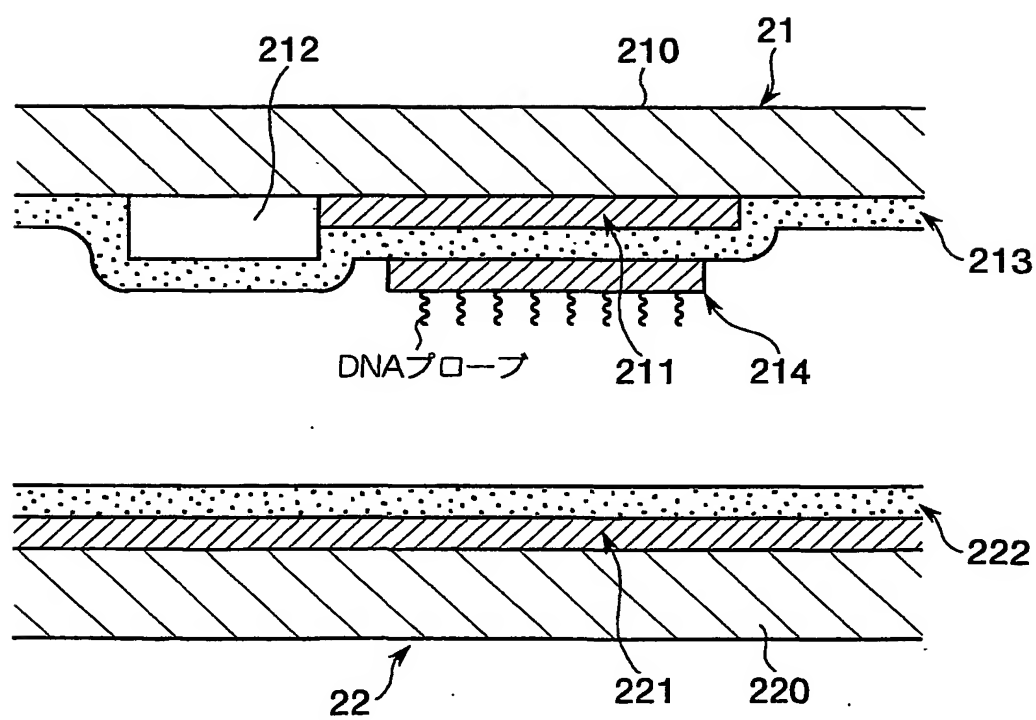


Fig.5

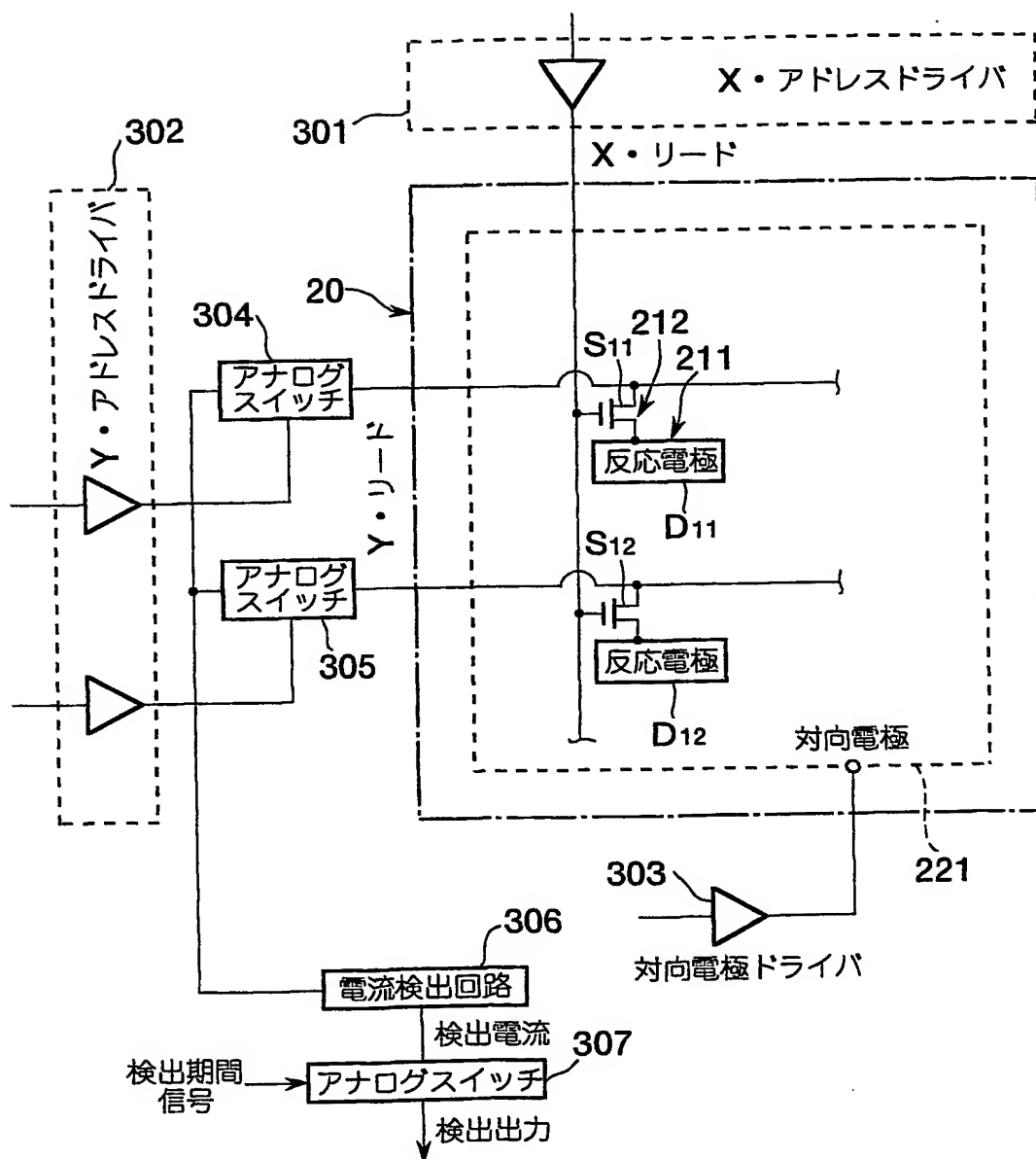


Fig.6

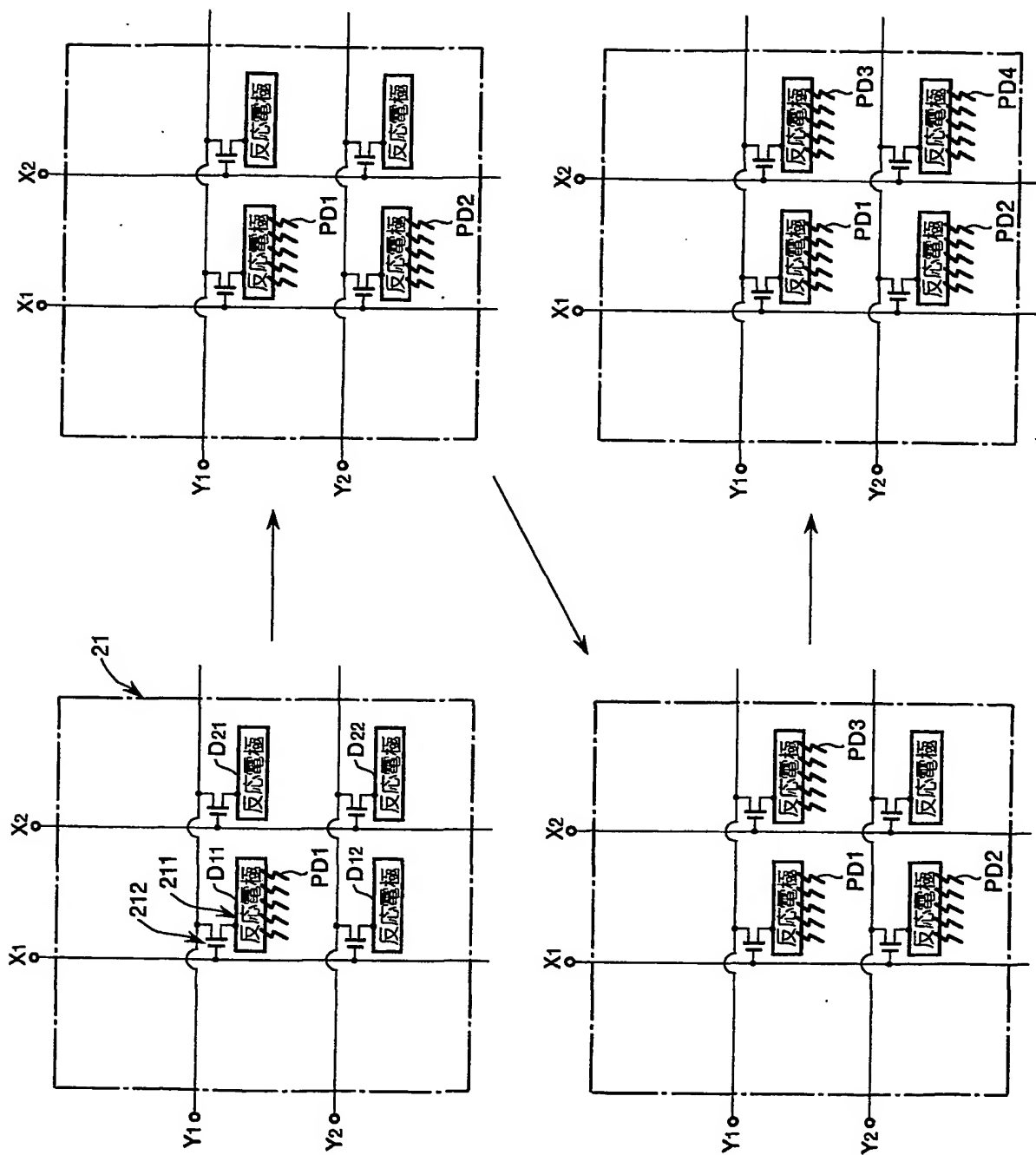


Fig.7

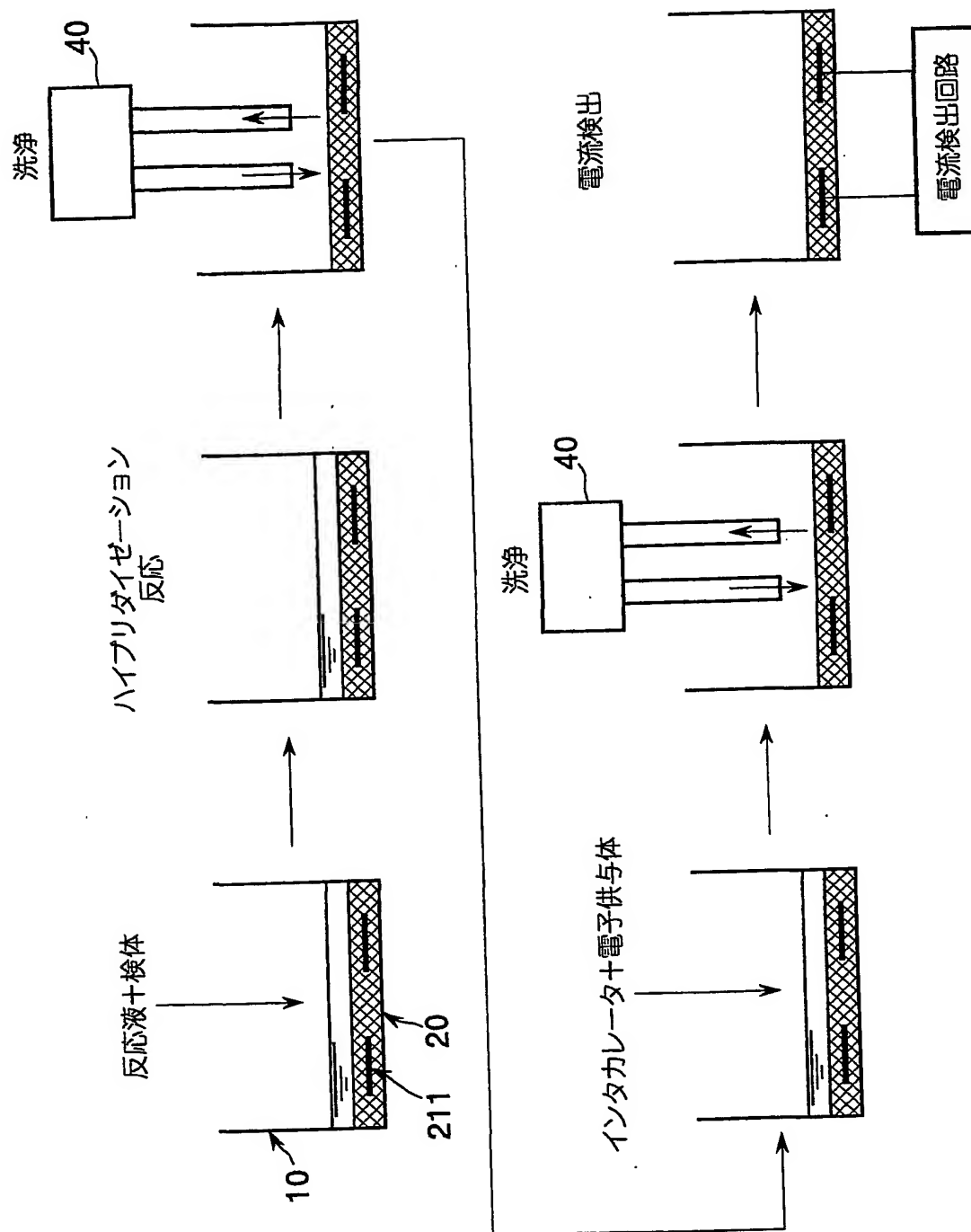


Fig.8

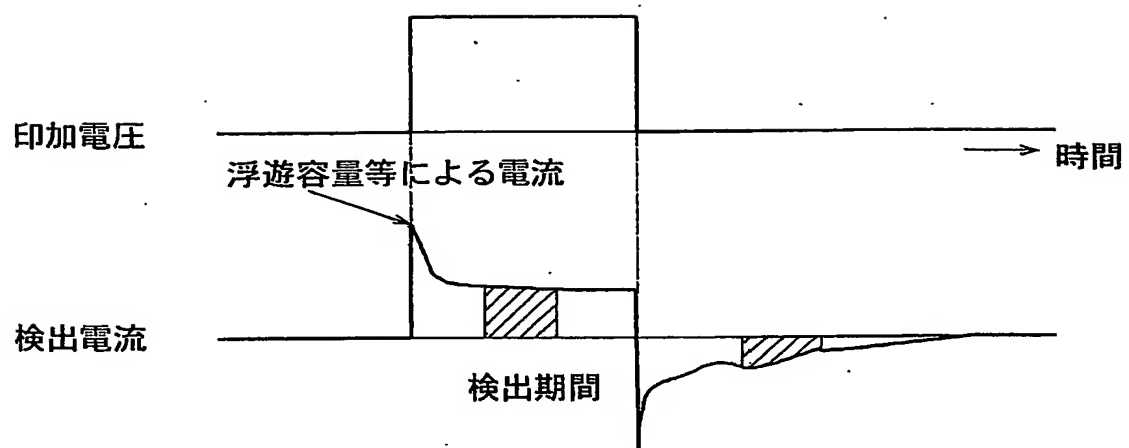


Fig.9

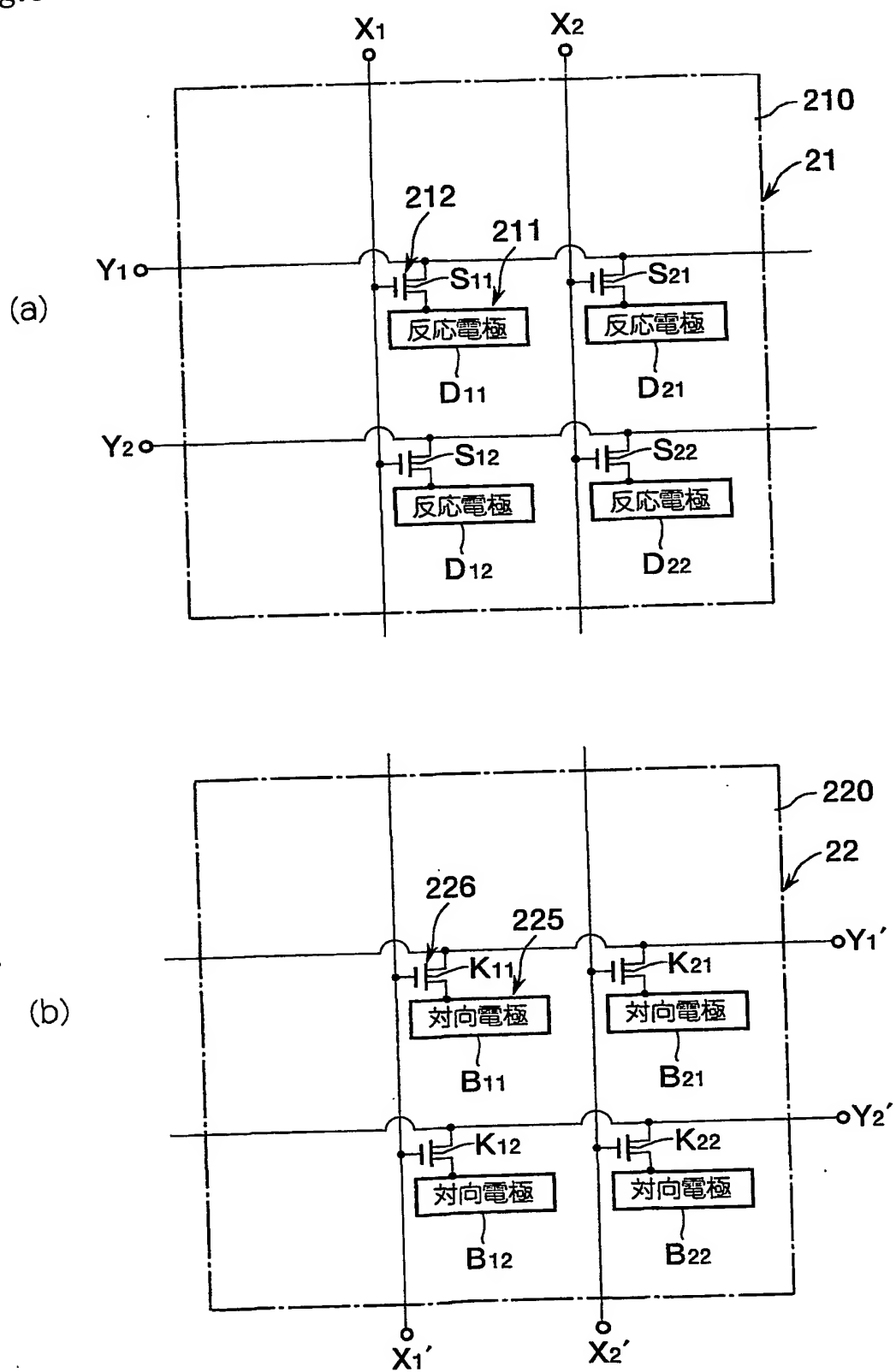


Fig.10

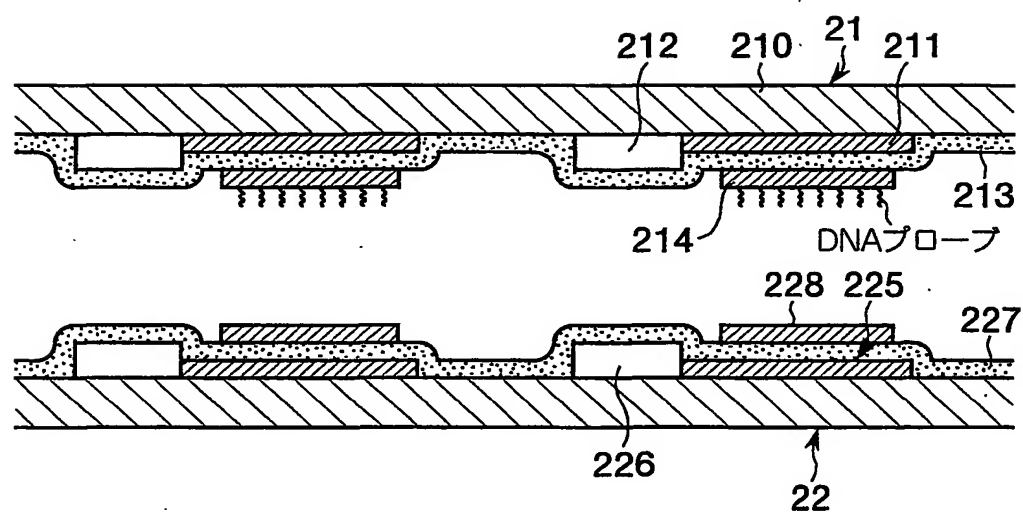


Fig.11

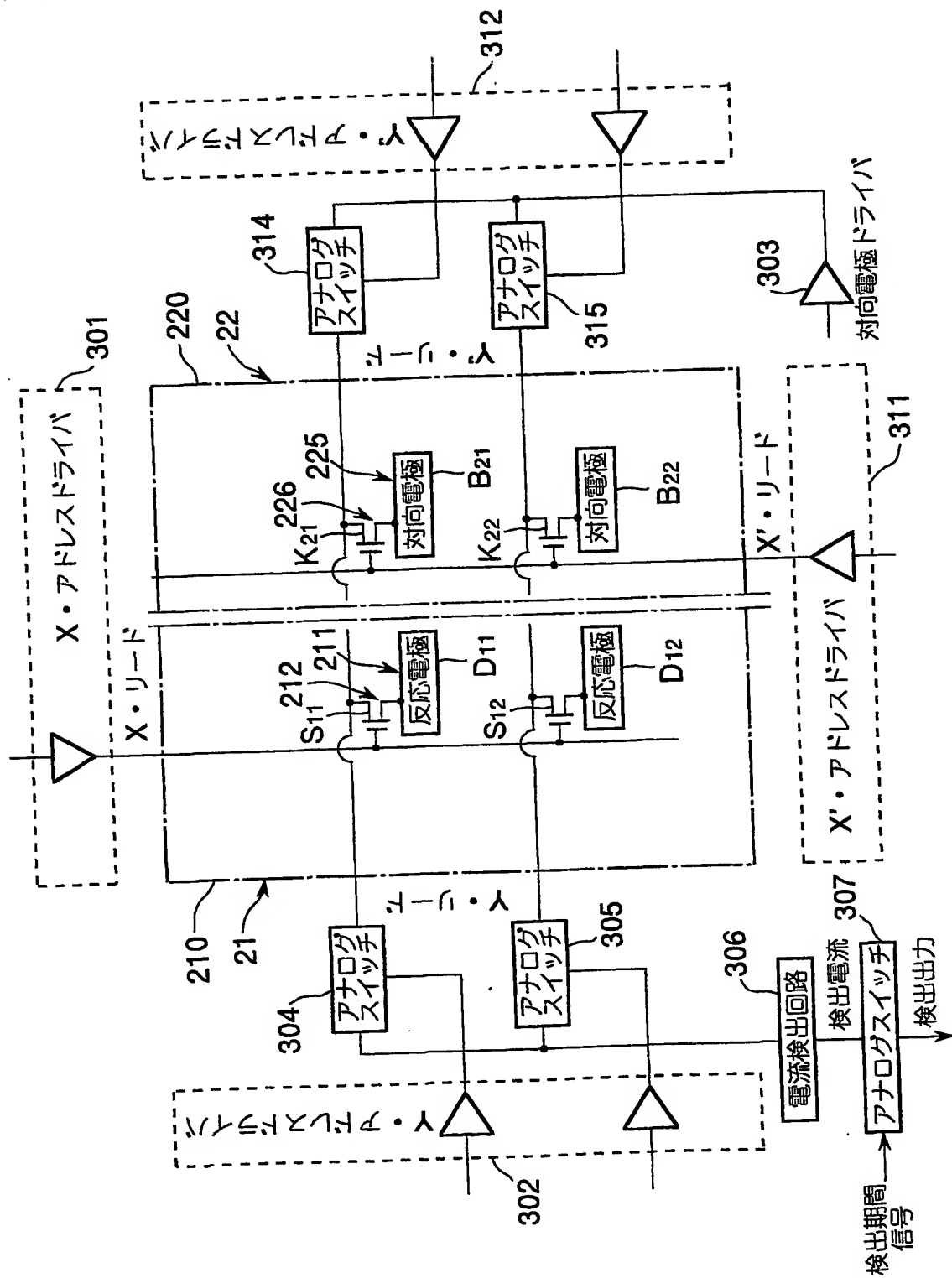


Fig.12

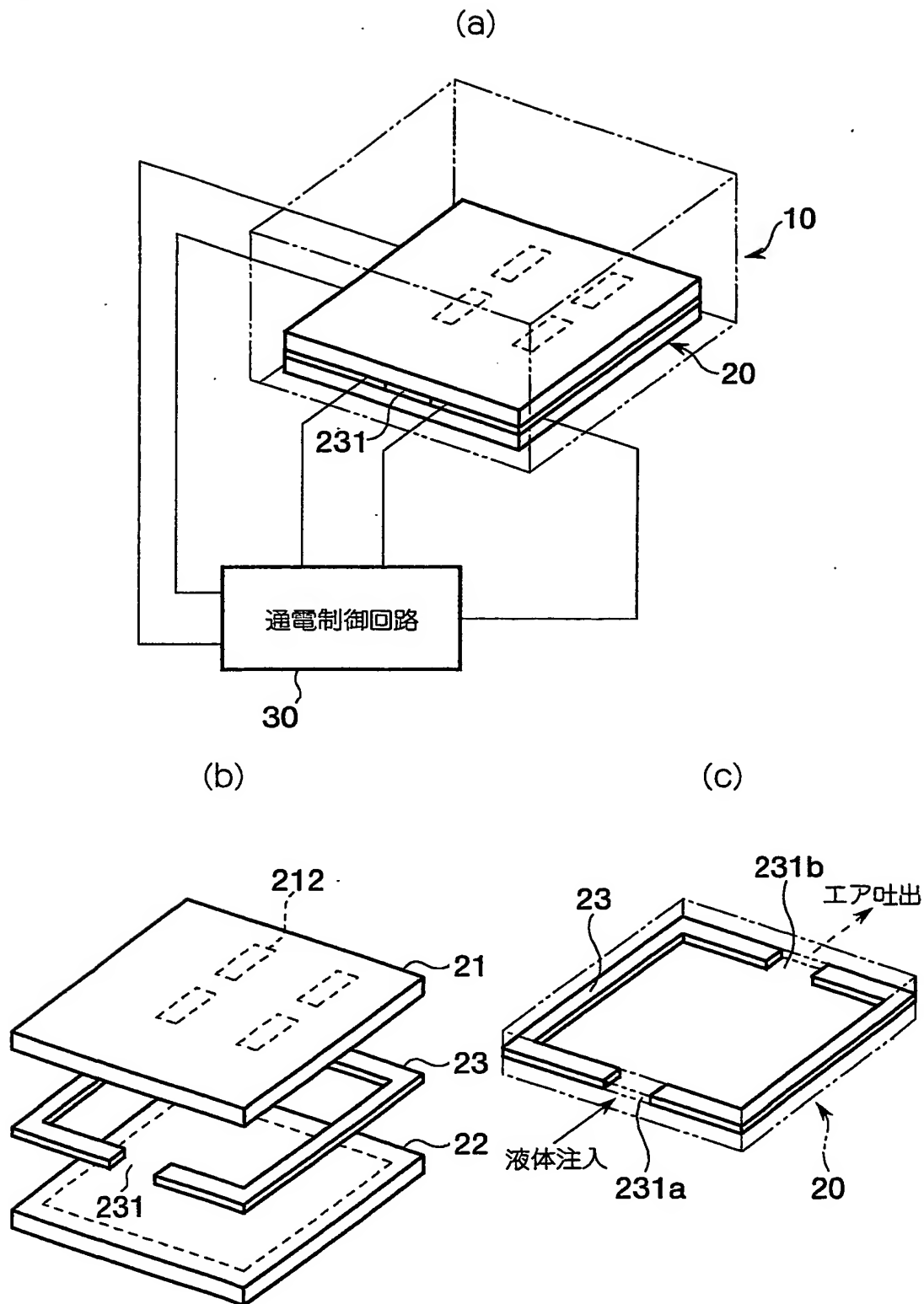


Fig.13

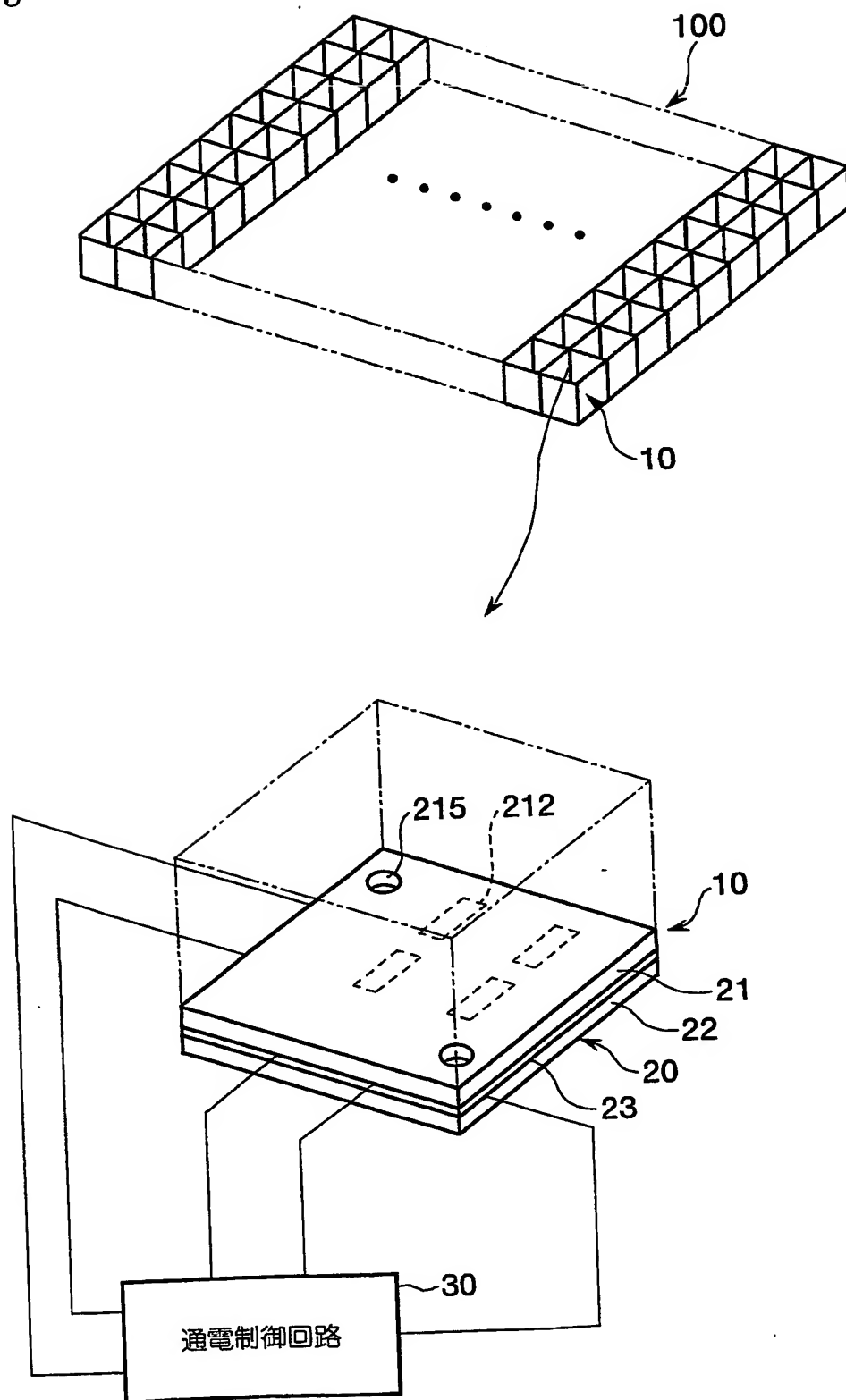
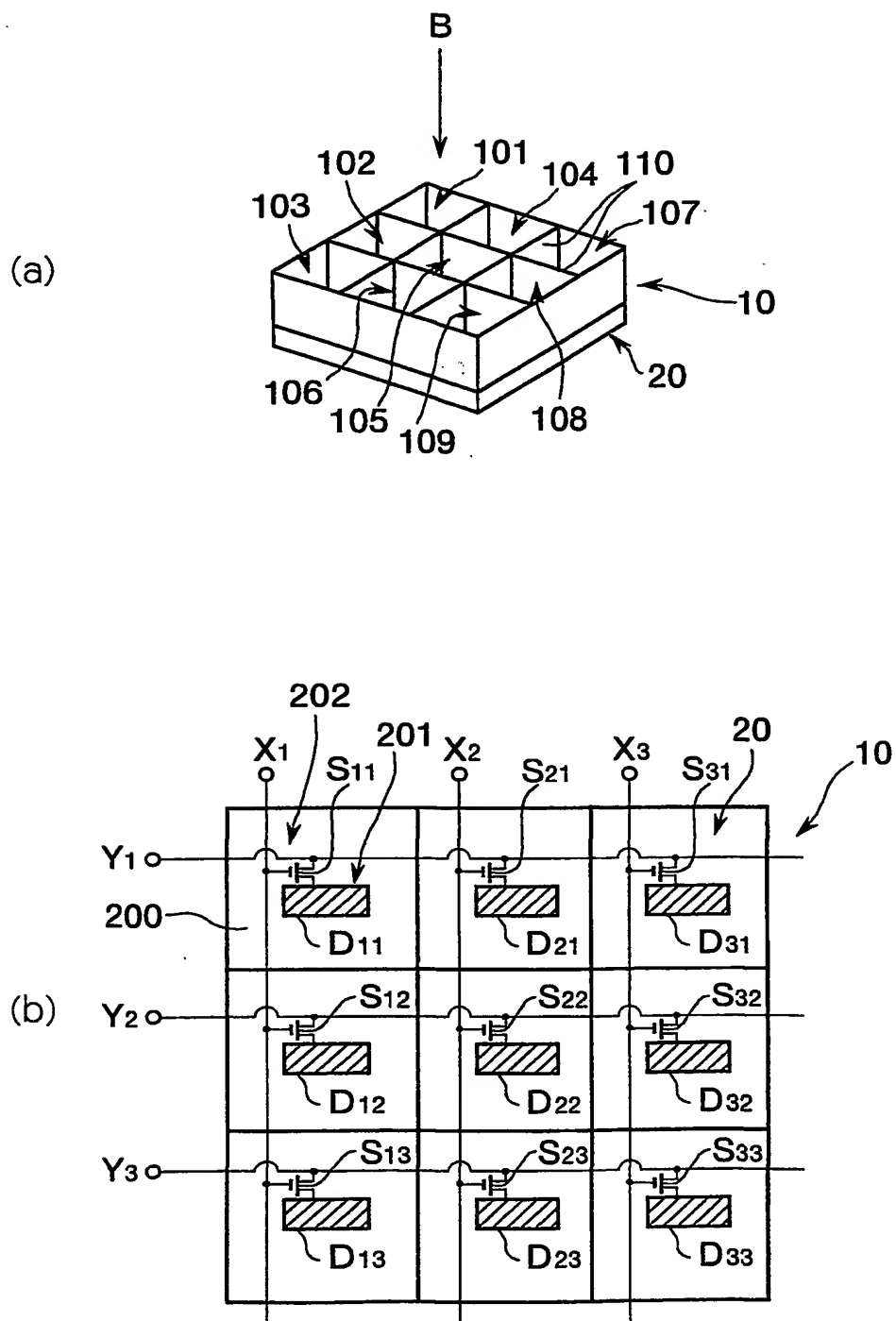


Fig.14



SEQUENCE LISTING

<110> KYOWA MEDEX CO., LTD.
<120> An electric charge measuring apparatus, a method of using the same and a detection panel
<130> H13-012
<160> 5
<210> 1
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<223> Description of Artificial Sequence:Synthetic DNA
<400> 1
gacggaacag ctttgaggtg c
21
<210> 2
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<223> Description of Artificial Sequence:Synthetic DNA
<400> 2
tgacggaggt tgtgaggc
18
<210> 3
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<223> Description of Artificial Sequence:Synthetic DNA
<400> 3
gcacctcaaa gctgttccgt c
21
<210> 4
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<223> Description of Artificial Sequence:Synthetic DNA
<400> 4
gcctcacaac ctccgtca
18
<210> 5
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<223> Description of Artificial Sequence:Synthetic DNA
<400> 5
gcacagagga agagaatctc c
21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01248

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ G01N27/327

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ G01N27/327, G01N27/416, G01N27/75-21/83

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2002

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2002 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JOIS (JICST) : DNA&*DENKYOKU&* [MARUCHI&+INTAKARE&+SONYU&]

(in Japanese)

STN(CAPLUS):electrode?(5a)multi? * dna

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP 1146331 A (TAKENAKA Shigeori, UCHIDA Kazuhiko, MIYAHARA Takatoshi), 17 October, 2001 (17.10.01), Par. Nos. [0077], [0081] to [0083], [0101]; Figs.4(b), 5 & WO 01/29550 A & AU 2000-79527 A & JP 2001-242135 A	1-3,5-7, 10,12
P,X	EP 1120646 A (TAKENAKA Shigeori, UCHIDA Kazuhiko, MIYAHARA Takatoshi), 23 February, 2001 (23.02.01), Par. Nos. [0025], [0026], [0039]; Fig. 4(b) & WO 01/11351 A & KR 2001-79961 A & CN 1320212 A & JP 2001-50931 A	1,2,7,10, 12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
01 May, 2002 (01.05.02)Date of mailing of the international search report
21 May, 2002 (21.05.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01248

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93/22678 A (Massachusetts Institute of Technology), 11 November, 1993 (11.11.93), Page 9, lines 10 to 28; page 10, lines 2 to 14; Page 24, lines 22 to page 25, line 12; page 39, line 27 to page 40, line 3	1, 2, 6, 7, 10, 12
Y	Page 10, lines 2 to 14 & EP 543550 A & US 5532128 A & US 5653939 A & US 5670322 A & US 5846708 A & JP 5-322187 A & JP 7-508831 A	5, 8
Y	WO 95/12808 A (Nanogen, Inc.), 11 May, 1995 (11.05.95), Page 12, line 30 to page 13, line 10; page 23, lines 23 to 31 & EP 112406 A & EP 112157 A & US 2002/028503 A & US 2001/052976 A & US 6331274 A & US 6331274 A & US 6319472 A & US 6315953 A & US 6309602 A & US 6309601 A & US 6306348 A & US 2001/026935 A & US 2001/026778 A & US 6287517 A & US 2001/014449 A & JP 9-503307 A	5, 8
P, A	JP 2001-133436 A (Kabushiki Kaisha Maikurotekku Nichion), 18 May, 2001 (18.05.01), Full text; all drawings (Family: none)	1-12
A	EP 882981 A (Commissariat Al'energie Atomique), 09 December, 1998 (09.12.98), Full text; all drawings & EP 882981 A & FR 2764385 A & JP 11-14584 A & US 6126800 A	1-12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ G01N27/327

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ G01N27/327, G01N27/416, G01N27/75-21/83

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年

日本国公開実用新案公報 1971-2002年

日本国登録実用新案公報 1994-2002年

日本国実用新案登録公報 1996-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JOIS (JICST) : DNA&*電極&*[マルチ&インターカラー&+挿入&]

STN (CAPLUS) : electrode?(5a)multi? * dna

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	EP 1146331 A (Takenaka Shigeori, Uchida Kazuhiko, Miyahara Takatoshi) 2 001.10.17, 【0077】,【0081】~【0083】,【0101】,図4(b),図5 & WO 01/29550 A & AU 2000-79527 A & JP 2001-242135 A	1-3, 5-7, 10, 12
PX	EP 1120646 A (Takenaka Shigeori, Uchida Kazuhiko, Miyahara Takatoshi) 2 001.02.23, 【0025】,【0026】,【0039】,図4(b) & WO 01/11351 A & KR 2001-79961 A & CN 1320212 A & JP 2, 001-50931 A	1, 2, 7, 10, 12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.05.02

国際調査報告の発送日

21.05.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

黒田 浩一



2J

3010

電話番号 03-3581-1101 内線 3250

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 93/22678 A(MSSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY)1993.11.11, 第9頁第10～28行, 第10頁第2～14行, 第24頁第22行～第25頁第12行, 第39頁第27行～第40頁第3行	1, 2, 6, 7, 10, 12
Y	第10頁第2～14行 & EP 543550 A & US 5532128 A & US 5653939 A & US 5670322 A & US 5846708 A & JP 5-322187 A & JP 7-508831 A	5, 8
Y	WO 95/12808 A(NANOGEN, INC.)1995.05.11, 第12頁第30行～第13頁第10行, 第23頁第23～31行 & EP 112406 A & EP 112157 A & US 2002/028503 A & US 2001/052976 A & US 6331274 A & US 6331274 A & US 6319472 A & US 6315953 A & US 6309602 A & US 6309601 A & US 6306348 A & US 2001/026935 A & US 2001/026778 A & US 6287517 A & US 2001/014449 A & JP 9-503307 A	5, 8
PA	JP 2001-133436 A(株式会社マイクロテック・ニチオン)2001.05.18, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-12
A	EP 882981 A(COMMISSARIAT AL'ENERGIE ATOMIQUE)1998.12.09, 全文, 全図 & EP 882981 A & FR 2764385 A & JP 11-14584 A & US 6126800 A	1-12